

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
  - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - FADED TEXT
  - ILLEGIBLE TEXT
- 
- SKEWED/SLANTED IMAGES
  - COLORED PHOTOS
  - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
  - GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <b>(51) 国際特許分類6</b><br>A61K 9/70, 45/08, 31/135, 31/14, 31/165,<br>31/215, 31/415, 31/445, 31/55   | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br><b>WO99/53906</b><br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>1999年10月28日(28.10.99)   |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP99/01868<br><b>(22) 国際出願日</b><br>1999年4月8日(08.04.99)<br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平10/122758 1998年4月17日(17.04.98) JP<br><b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b><br>久光製薬株式会社<br>(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP]<br>〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)<br><b>(72) 発明者 ; および</b><br><b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b><br>栗田尚数(KURITA, Hisakazu)[JP/JP]<br>立石哲郎(TATEISHI, Tetsuro)[JP/JP]<br>長野英治(CHONO, Hideharu)[JP/JP]<br>肥後成人(HIGO, Naruhito)[JP/JP]<br>〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号<br>久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)<br><b>(74) 代理人</b><br>弁理士 葛和清司, 外(KUZUWA, Kiyoshi et al.)<br>〒102-0083 東京都千代田区麹町3丁目2番地<br>相互麹町第一ビル 葛和国际特許事務所 Tokyo, (JP) |           | <b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)<br><br><b>添付公開書類</b><br>国際調査報告書 |
| <b>(54)Title: ADHESIVE PREPARATIONS</b><br><br><b>(54)発明の名称</b> 貼付製剤<br><br><b>(57) Abstract</b><br>Adhesive preparations enabling improved percutaneous absorption of physiologically active substances, in particular, matrix adhesive preparations containing a basic drug salt and an organic acid salt having an average powder grain size of from 0.1 to 100 µm.   |           |   |

(57)要約

生理活性物質の経皮吸収性を高めた貼付製剤、とくに塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が0.1～100μmである有機酸塩を含んでなるマトリックス貼付製剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |         |    |                   |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM | ドミニカ    | KZ | カザフスタン            | RU | ロシア        |
| AL | アルバニア        | EE | エストニア   | LC | セントルシア            | SD | スーダン       |
| AM | アルメニア        | ES | スペイン    | LI | リヒテンシュタイン         | SG | シンガポール     |
| AT | オーストリア       | FI | フィンランド  | LK | スリランカ             | SI | スロヴェニア     |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス    | LR | リベリア              | SK | スロヴァキア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン     | LS | レソト               | SL | シエラレオネ     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国      | LT | リトアニア             | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GD | グレナダ    | LU | ルクセンブルグ           | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GE | グルジア    | LV | ラトヴィア             | TD | チャード       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH | ガーナ     | MA | モロッコ              | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GM | ガンビア    | MC | モナコ               | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GN | ギニア     | MD | モルドヴァ             | TZ | タンザニア      |
| BR | ブラジル         | GW | ギニア・ビサウ | MG | マダガスカル            | TM | トルクメニスタン   |
| BY | ベラルーシ        | GR | ギリシャ    | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR | トルコ        |
| CA | カナダ          | HR | クロアチア   | ML | マリ                | TT | トリニダード・トバゴ |
| CF | 中央アフリカ       | HU | ハンガリー   | MN | モンゴル              | UA | ウクライナ      |
| CG | コンゴ          | ID | インドネシア  | MR | モーリタニア            | UG | ウガンダ       |
| CH | スイス          | IE | アイルランド  | MW | マラウイ              | US | 米国         |
| CI | コートジボワール     | IL | イスラエル   | MX | メキシコ              | UZ | ウズベキスタン    |
| CM | カメルーン        | IN | インド     | NE | ニジェール             | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国           | IS | アイスランド  | NL | オランダ              | YU | ユーゴスラビア    |
| CR | コスタ・リカ       | IT | イタリア    | NO | ノルウェー             | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CU | キューバ         | JP | 日本      | NZ | ニュージーランド          | ZW | ジンバブエ      |
| CY | キプロス         | KE | ケニア     | PL | ポーランド             |    |            |
| CZ | チェコ          | KG | キルギスタン  | PT | ポルトガル             |    |            |
| DE | ドイツ          | KP | 北朝鮮     | RO | ルーマニア             |    |            |
| DK | デンマーク        | KR | 韓国      |    |                   |    |            |

## 明 細 書

## 貼付製剤

技術分野

本発明は塩基性薬物の塩を含有し、薬物の皮膚透過性が非常に優れた経皮吸収製剤に関する。

背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められる等の欠点があった。また経口投与においては胃腸管障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。また近年の老人化社会においては、嚥下力の低下した患者が増え、より服用しやすい製剤が臨床上望まれている。

従って、このような経口投与の欠点を解消し、安全且つ持続的に患者がより服用し易いことを目的に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、かかる経皮吸収製剤における薬物の経皮吸収性は未だ不十分な場合が多く、多くの薬物はその低い経皮吸収性から経皮吸収製剤の開発が困難であり、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能をもっているため、通常の経皮吸収製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要とされ、いわゆる経皮吸収促進剤を基剤に配合することが一般的に試みられている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤としてジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等(米

国特許第3, 472, 931号公報)や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例(米国特許第4, 017, 641号公報)、また低級アルコールと炭素数7~20のアルコール、炭素数5~30の脂肪酸炭化水素、炭素数19~26の脂肪酸カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10~24のモノまたはジエーテル、炭素数11~15のケトンと水の組み合わせた例(特開昭61-249934号公報)等がすでに提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤および吸収促進組成物は皮膚に対する安全性においていまだ十分であるとはいえない。

また、経皮投与製剤として、薬物と有機酸を組み合わせた手法も報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤に吉草酸ベタメタゾンと有機酸を組み合わせたテープ製剤の例(特開昭56-61312号公報)、また、アクリル系粘着剤に非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸を組み合わせたテープ製剤の例(特開昭62-126119号公報(米国特許第4, 740, 374号公報))、また、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体ポリマーに、薬効成分としてサリチル酸メチル、乳化剤、有機酸、可塑剤、粘着付与樹脂、及び水を組み合わせたパップ型製剤の例(特開昭63-159315号公報)等がすでに提案されている。しかしながら、上記公報での、これら有機酸の使用目的は安定性の改善、溶解性の改善及びpH調整剤であり、また、これらの薬物は酸性もしくは中性であるため、本発明の有機酸の使用目的とするイオン対の形成を介して、生理活性物質の皮膚透過性を向上させる製剤ではない。

さらに、塩基性の生理活性物質の皮膚透過性を向上させる手法も試みられている。例えば、アクリル系粘着剤にクエン酸と塩酸イソプレテノールを組み合わせたテープ製剤の例(特開昭63-79820号公報)、また、アクリル系粘着剤に有機酸とピンボセチンを組み合わせたテープ製剤の例(特開平5-25039号公報)等が報告されているが、剥離時の刺激性の問題や、薬物の放出量が治療に十分な効果をもたらすに至っていない。

本発明は上述した従来技術の課題を解決するためになされたものであって、生理活性物質の経皮吸収性を高めたマトリックス型貼付製剤を提供することを目的とする。WO 96/16642には塩型の塩基性薬物に有機酸塩を含有させた

貼付製剤の技術が開示されているが、含有する有機酸塩の粒子径の効果は示されていない。

#### 発明の開示

本発明者らは、かかる課題を解決すべく、鋭意研究を重ねる中で、塩基性薬物を塩型で含有する貼付製剤に、特定の粒子径を有する有機酸塩を含有させると、イオン対の形成を介して薬物の皮膚への溶解性を向上させ、皮膚への分配率を高める事により、薬物の皮膚透過性を有意に向上させる事を見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、含有させる塩基性薬物および有機酸塩の粉体の平均粒子径（ここでいう平均粒子径とは、粒度分析計を用いて測定したときの体積平均粒子径を指す。）が $100\mu\text{m}$ 以下において、その効果が認められた。とくに脂溶性の基剤においては、薬物および有機酸塩の溶解性が著しく悪く、製剤中で粉体として存在するが、その場合、有機酸塩の粒子径の大きさにより、薬物の経皮吸収性に大きく影響を与えることが判明した。とりわけ有機酸塩としては、酢酸ナトリウムの効果が高く、その場合、平均粒子径が $0.1\sim 10\mu\text{m}$ において、きわめて優れた薬物経皮吸収促進効果を発揮する。

従って本発明は、塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ である有機酸塩を含んでなる貼付製剤に関する。

また本発明は、有機酸塩の粉体平均粒子径が $0.1\sim 10\mu\text{m}$ である、上記の貼付剤に関する。

さらに本発明は、有機酸塩 $0.01\sim 15$ 重量%を含んでなる上記の貼付剤に関する。

また本発明は、塩基性薬物 $0.1\sim 20$ 重量%を含んでなる上記の貼付剤に関する。

さらにまた本発明は、有機酸塩が酢酸塩であることを特徴とする、上記の貼付剤に関する。

そして本発明は、有機酸塩が酢酸ナトリウムであることを特徴とする、上記の貼付剤にも関する。

尚、本発明の貼付製剤は薬物の皮膚透過性、皮膚刺激性、含量安定性または基

剤の物理的安定性に優れた貼付製剤を提供するものである。

また、本発明において貼付製剤はマトリックス型製剤であることが好ましい。

#### 図面の簡単な説明

##### 図 1

実施例 1 ～ 3 および比較例 1 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

##### 図 2

実施例 6 ～ 8 および比較例 4 ～ 5 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

##### 図 3

実施例 11 ～ 13 および比較例 8 ～ 9 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

いずれの薬物においても、粉体の粒子径が小さいものを用いた場合のほうが、優れた薬物の皮膚透過性を示した。

#### 発明の実施の形態

本発明の実施の態様として、本発明に係る貼付製剤の粘着層中の組成および形態に関して説明する。

本発明の貼付製剤の粘着層中において使用される有機酸塩としては、脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等)、芳香族カルボン酸(例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等)、アルキルスルホン酸(例えば、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等)、アルキルスルホン酸誘導体(例えば、N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸(以下、「HEPES」と略記する)等)、コール酸誘導体(例えば、デヒドロコール酸等)の各水溶性無機塩類を挙げることができ、特に酢酸ナトリウムが好ましい。また、これらの有機酸塩は無水物でも水和物でも良いが、疎水性の粘着層中に用いられる場合には無水物が好ましい。

これらの有機酸塩は、貼付製剤としての十分な透過量及び皮膚への刺激性を考

慮すると、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、0.01～15重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.1～10重量%、特に好ましくは0.1～5重量%の量で配合されることができる。

また有機酸塩の平均粒子径が約100 $\mu$ m以上の市販の粉体である場合には（酢酸ナトリウムの場合一般に市販されているものは平均粒子径が約500 $\mu$ m以上の粉体である。）、優れた薬物経皮吸収性を得るために製造工程で100 $\mu$ m以下に粉碎し、その平均粒子径を0.1～100 $\mu$ mとすることが好ましい。より好ましくは、0.1～50 $\mu$ m、とくに好ましくは0.1～10 $\mu$ mである。すなわち、粉体の粒子径が小さい程イオン対形成がより十分に促進されるためであると考えられる。有機酸塩を粉碎する方法としては、予め粉体を乾式で粉碎したものをを用いてもよく、また、未粉碎のものを、他の基剤成分を含有した溶液に入れ、湿式攪拌粉碎してもよい。例えば、乾式の粉碎機としては、超音速ジェット粉碎機ジェットミル（日本ニューマチック工業（株）製）等が、また、湿式の粉碎機としては、超微粉碎機マイクロス（（株）奈良機械製作所製）等が使用できる。

また、本発明の貼付製剤の粘着層において使用される薬物としては、有機酸またはその塩とイオン対を形成する無機塩または有機酸より形成される塩基性薬物塩であれば特にその種に限定はないが、例えば、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等）、自律神経用剤（塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等）、抗パーキンソン剤（塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等）、抗ヒスタミン剤（フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等）、気管支拡張剤（塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等）、強心剤（塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等）、冠血管拡張剤（塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等）、末梢血管拡張剤（クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等）、循環器官用剤（塩酸フルナリジン、塩酸ニ



カルジピン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、鎮暈剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤、麻薬系の鎮痛剤(硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等)が挙げられる。

なおこれらの薬剤は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付製剤としての充分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1～20重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでもよく、例えば炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル(以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい)、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン

(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)ポリソルベート系(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系(HCO系)、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ガラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、

ポリソルベート20、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン(以下、「ピロチオデカン」と略記する。)が好ましく、特にラウリルアルコール、1-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は、貼付製剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.01~20重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.05~10重量%、とくに好ましくは、0.1~5重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される脂溶性の疎水性高分子としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(以下、SISと略記する。)、イソプレンゴム、ポリイソブチレン(以下、PIBと略記する。)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(以下、SBSと略記する。)、スチレン-ブタジエンゴム(以下、SBRと略記する。)アクリル系ポリマー(2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種の共重合体)を挙げることができる。とくにSIS、PIBもしくは2種のブレンドおよびアクリル系ポリマーが好ましい。

このような疎水性高分子の粘着層の組成全体の重量に基づく配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、SIS、PIB等では、10~60重量%、好ましくは15~50重量%、さらに好ましくは18~40重量%の量であることができる。同様にアクリル系ポリマーでは、10~98重量%、好ましくは20~98重量%、さらに好ましくは30~98重量%の量であることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体(例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等)、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂、マレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付製剤とし

ての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層の可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、クロタミトン等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコール、クロタミトンが好ましい。

このような可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、十分な透過性及び貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

また、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を用いることができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体

等が望ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤は、合計で、貼付剤の粘着層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、とくに好ましくは2重量%以下の量で配合されることができる。

このような組成を有する粘着層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗工後、支持体又は離型紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離型紙と張り合わせ本剤を得る。

また、本発明の貼付剤は、粘着層が、有機酸塩と薬物を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

例えば、本発明の貼付剤は、上記粘着層の他、それを支持する支持体層及び粘着層上に設けられる離型紙層からなることができる。

支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材から選択される。

### 実施例

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例において、「%」は、全て重量%を意味するものとする。

#### (実施例1)

スチレンーイソプレンースチレンブロックコポリマー 24.0%

(S I S)

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| 脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-100）      | 29.5%  |
| 流動パラフィン（クリストール352）          | 41.0%  |
| ピロチオデカン                     | 2.0%   |
| 酢酸ナトリウム                     | 1.5%   |
| フマル酸ケトチフェン                  | 1.5%   |
| ブチルヒドロキシトルエン [BHT (ヨシノックス)] | 0.5%   |
| 全量                          | 100.0% |

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径7  $\mu$ m）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例2）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径43  $\mu$ m）を用い、他の成分および試作工程は実施例1と同じとした。

（実施例3）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径91  $\mu$ m）を用い、他の成分および試作工程は実施例1と同じとした。

（実施例4）

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| S I S                 | 22.5%  |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-85） | 27.5%  |
| 流動パラフィン               | 32.0%  |
| ラウリルアルコール             | 5.0%   |
| 酢酸ナトリウム               | 5.0%   |
| 塩酸リドカイン               | 7.5%   |
| B H T                 | 0.5%   |
| 全量                    | 100.0% |

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径43  $\mu$ m）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマ

トリックス貼付製剤を得た。

(実施例 5)

|                              |                |
|------------------------------|----------------|
| S I S                        | 1 5 . 5 %      |
| ポリイソブチレン (P I B)             | 6 . 5 %        |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコン P - 1 0 0) | 3 3 . 0 %      |
| 流動パラフィン                      | 3 1 . 5 %      |
| クロタミトン                       | 5 . 0 %        |
| 酢酸ナトリウム                      | 3 . 0 %        |
| 塩酸オキシブチニン                    | 5 . 0 %        |
| <u>B H T</u>                 | <u>0 . 5 %</u> |
| 全量                           | 1 0 0 . 0 %    |

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $43\mu\text{m}$ ）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 6)

|              |                |
|--------------|----------------|
| S I S        | 2 6 . 0 %      |
| 水添ロジンエステル    | 3 5 . 0 %      |
| 流動パラフィン      | 2 8 . 6 %      |
| クロタミトン       | 5 . 0 %        |
| ピロチオデカン      | 3 . 0 %        |
| 酢酸ナトリウム      | 0 . 4 %        |
| 塩酸チザニジン      | 1 . 5 %        |
| <u>B H T</u> | <u>0 . 5 %</u> |
| 全量           | 1 0 0 . 0 %    |

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7\mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

## (実施例 7)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $4.3 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

## (実施例 8)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $9.1 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

## (実施例 9)

|            |        |
|------------|--------|
| P I B      | 28.5%  |
| ロジンエステル    | 29.5%  |
| 流動パラフィン    | 33.5%  |
| l-メントール    | 3.0%   |
| 酢酸ナトリウム    | 2.0%   |
| メシル酸ブリジノール | 3.0%   |
| B H T      | 0.5%   |
| 全量         | 100.0% |

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7 \mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

## (実施例 10)

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| S I S                   | 20.5%  |
| P I B                   | 5.5%   |
| テルペン樹脂 (YSレジン P x 1000) | 21.0%  |
| 流動パラフィン                 | 44.0%  |
| プロピレングリコール              | 2.5%   |
| 酢酸ナトリウム                 | 3.0%   |
| 塩酸ツロブテロール               | 3.0%   |
| B H T                   | 0.5%   |
| 全量                      | 100.0% |

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $91\ \mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 11）

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| S I S                   | 24.0%  |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン P-100） | 30.0%  |
| 流動パラフィン                 | 38.0%  |
| ピロチオデカン                 | 3.0%   |
| 酢酸ナトリウム                 | 1.5%   |
| クエン酸フェンタニル              | 3.0%   |
| B H T                   | 0.5%   |
| 全量                      | 100.0% |

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を  $10\ \mu\text{m}$  以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 12）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $43\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（実施例 13）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $91\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（実施例 14）

|       |       |
|-------|-------|
| S I S | 21.0% |
|-------|-------|



|                          |            |
|--------------------------|------------|
| P I B                    | 9. 5 %     |
| 脂肪族系炭化水素樹脂（クイントンB 1 7 0） | 2 5. 0 %   |
| ポリブテン                    | 5. 5 %     |
| 流動パラフィン                  | 2 8. 5 %   |
| プロピレングリコール               | 3. 0 %     |
| 酢酸ナトリウム                  | 2. 0 %     |
| 塩酸プロプラノロール               | 5. 0 %     |
| B H T                    | 0. 5 %     |
| 全量                       | 1 0 0. 0 % |

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、塩酸プロプラノロール）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を $50\mu\text{m}$ 以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 1 5）

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| S I S                      | 1 8. 0 %   |
| P I B                      | 6. 0 %     |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP - 1 0 0） | 3 1. 5 %   |
| 流動パラフィン                    | 3 0. 5 %   |
| ラウリルアルコール                  | 5. 0 %     |
| 酢酸ナトリウム                    | 5. 0 %     |
| 塩酸アゼラスチン                   | 3. 5 %     |
| B H T                      | 0. 5 %     |
| 全量                         | 1 0 0. 0 % |

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、塩酸アゼラスチン）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を $100\mu\text{m}$ 以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工

後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 16)

アクリル系ポリマー (ニッセツ PE-300 : 日本カーバイト工業製)

92.0%

架橋剤 (ニッセツ CK-100 : 日本カーバイト工業製)

0.5%

1-メントール

3.0%

酢酸ナトリウム

1.5%

クエン酸フェンタニル

3.0%

全量

100.0%

上記成分中、ピロチオデカン、クエン酸フェンタニルおよび予めジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム (平均粒子径  $7\ \mu\text{m}$ ) をエタノールに加え、室温で攪拌溶解させた後、アクリル系ポリマーの酢酸エチル溶液および架橋剤を添加して攪拌し、離型紙上に塗工後加熱架橋させ、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例

(比較例 1)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 1 と同じとした。

(比較例 2)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 4 と同じとした。

(比較例 3)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 5 と同じとした。

(比較例 4)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $200\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

（比較例 5）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

（比較例 6）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 9 と同じとした。

（比較例 7）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 10 と同じとした。

（比較例 8）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $139\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 9）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 10）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 14 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 11）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 15 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 12）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 16 と同じとした。

〈ヘアレスマウス皮膚透過試験〉

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、 $37^{\circ}\text{C}$ の温

水を外周部に循環させたフロースルーセル ( $5 \text{ cm}^2$ ) に装着した。角質層側に実施例 1～3、6～8 及び 11～13 並びに比較例 1、4、5、8 及び 9 において得られた貼付製剤を塗布し、レセプター層に生理食塩水を用い、 $5 \text{ ml} / \text{時間}$  ( $\text{hr}$ ) の速さで 1 時間毎 (または 2 時間毎) に 12 時間 (または 18 時間、24 時間) までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレシーバー溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って皮膚透過速度を決定した。

$$\begin{aligned} \text{皮膚透過速度 } (\mu \text{ g} / \text{cm}^2 / \text{hr}) = \\ \{ \text{サンプル濃度 } (\mu \text{ g} / \text{ml}) \times \text{流量 } (\text{ml}) \} / \text{製剤の適用面積 } (\text{cm}^2) \end{aligned}$$

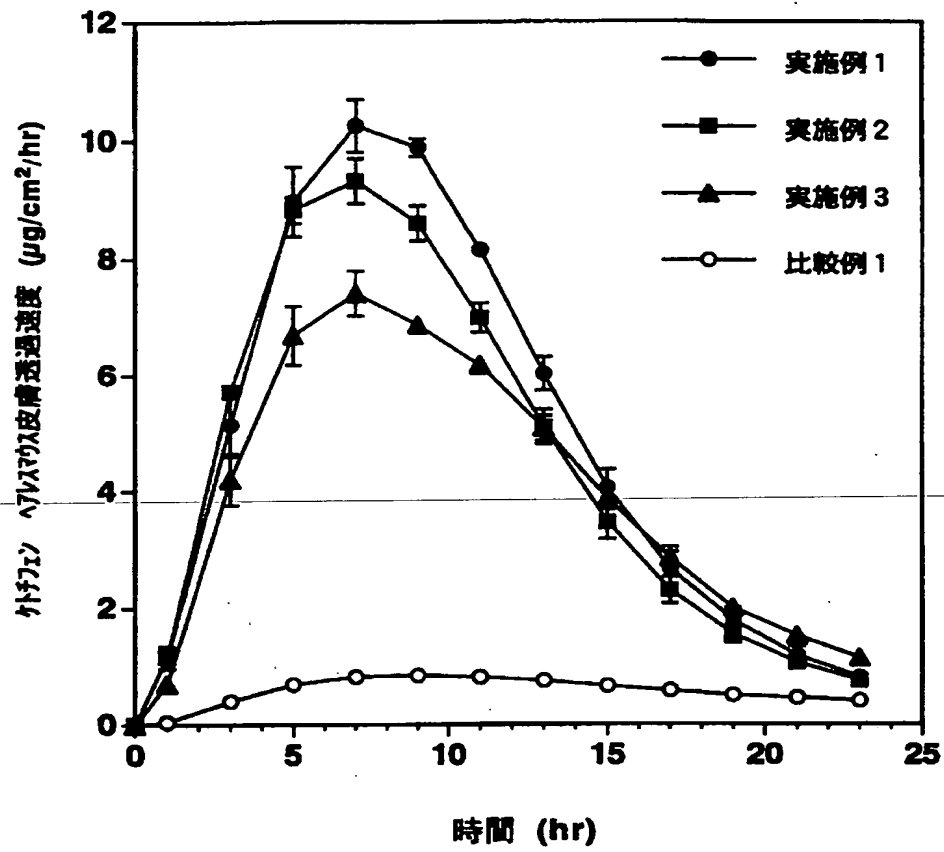
#### 産業上の利用可能性

本発明の貼付製剤によれば、薬物が、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収されることができる。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。さらに、皮膚に対する刺激性が著しく低い。従って経皮適用を目的とする外用製剤としてとくに有効である。

## 請 求 の 範 囲

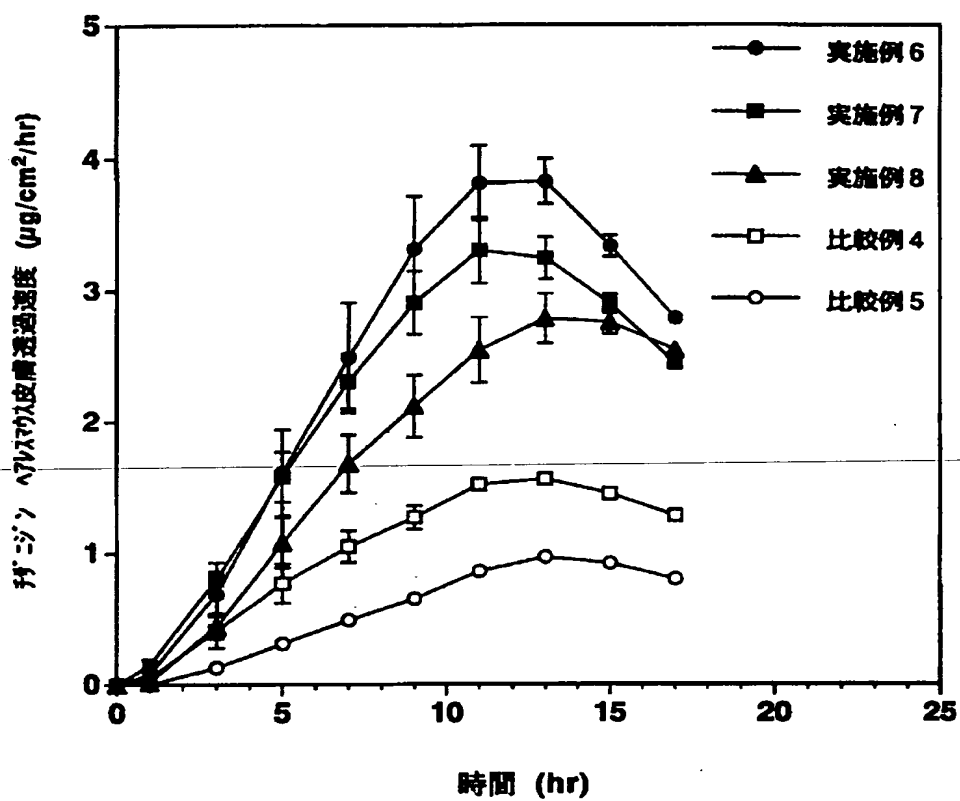
1. 塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1 \sim 100 \mu\text{m}$ である、有機酸塩を含んでなる貼付製剤。
  2. 有機酸塩の粉体平均粒子径が $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ である、請求項1記載の貼付製剤。
  3. 有機酸塩 $0.01 \sim 15$ 重量%を含んでなる、請求項1又は2に記載の貼付製剤。
  4. 塩基性薬物 $0.1 \sim 20$ 重量%を含んでなる、請求項1又は2に記載の貼付製剤。
  5. 有機酸塩が酢酸塩であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の貼付製剤。
  6. 有機酸塩が酢酸ナトリウムであることを特徴とする、請求項5に記載の貼付製剤。
-

図 1



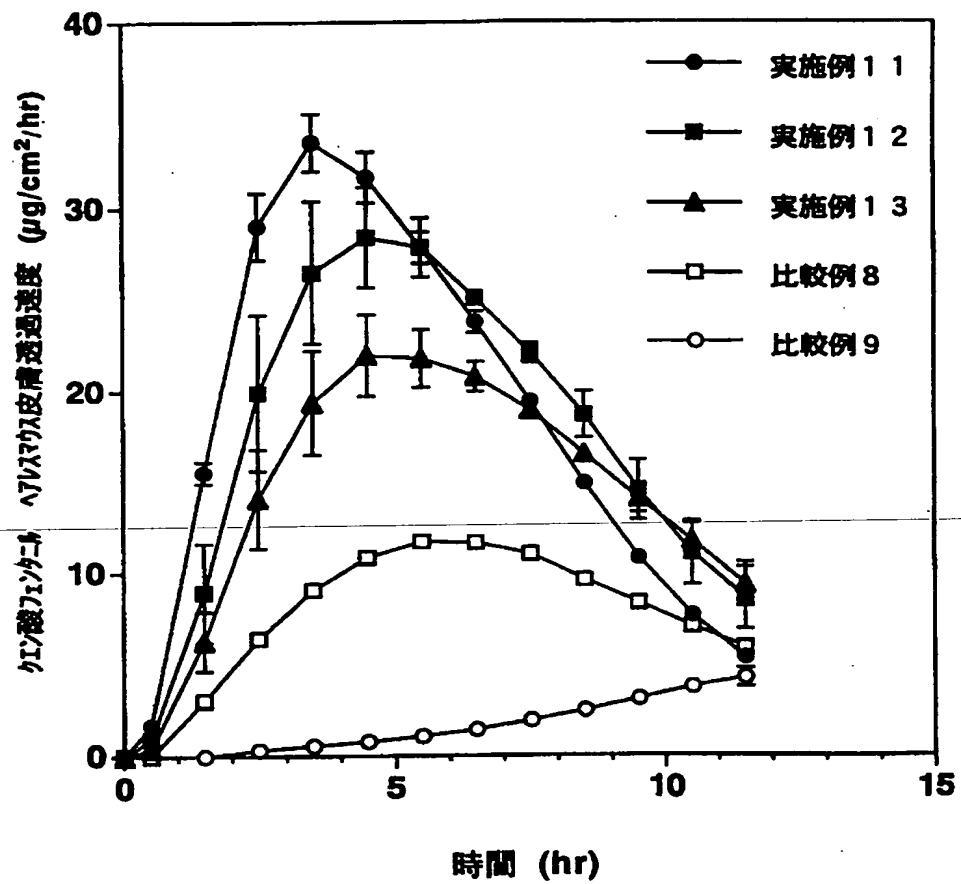
フル酸ケチフェンのヘアレスマウス皮膚透過に及ぼす粉体成分粉碎の影響

図 2



塩酸ピリジンのアレスマウス皮膚透過に及ぼす粉体成分粉碎の影響

図 3



フェニル酢酸のハリスミス皮膚透過に及ぼす粉体平均粒子径の影響



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>6</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |   |
|---|---|---|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>6</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
| X<br>Y  | JP, 10-45570, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.),<br>17 February, 1998 (17. 02. 98),<br>Full text & WO, 97/42952, A1 & EP, 842662, A1                 | 1, 3-6<br>2   |
| X   | JP, 10-1432, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.),<br>6 January, 1998 (06. 01. 98),<br>Full text (Family: none)   | 1-4   |
| X<br>Y  | JP, 8-157365, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.),<br>18 June, 1996 (18. 06. 96),<br>Full text & WO, 96/16642, A1<br>& EP, 788792, A1 & US, 5866157, A | 1, 3-6<br>2   |
| X<br>Y  | JP, 3-261722, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.),<br>21 November, 1991 (21. 11. 91),<br>Full text (Family: none)  | 1, 3, 4<br>2  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |   |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |   |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>23 June, 1999 (23. 06. 99)   |   | Date of mailing of the international search report<br>6 July, 1999 (06. 07. 99) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office  |   | Authorized officer  |
| Facsimile No.   |   | Telephone No.   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/JP99/01868**

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y         | JP, 63-79820, A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.),<br>9 April, 1988 (09. 04. 88),<br>Page 3, upper left column, upper right column<br>(Family: none) | 2                     |
|           |  |                       |

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/01868

|   |   |                  |
|---|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br>Int. Cl <sup>8</sup> A61K9/70, A61K45/08<br>A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415,<br>31/445, 31/55  |   |                  |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>Int. Cl <sup>8</sup> A61K9/70, A61K45/08<br>A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415,<br>31/445, 31/55  |   |                  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  |   |                  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)   |   |                  |
| C. 関連すると認められる文献   |   |                  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*   | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X<br>Y  | J P, 10-45570, A (久光製薬株式会社)<br>17. 2月. 1998 (17. 02. 98)<br>全文,<br>& WO, 97/42952, A1<br>& EP, 842662, A1 | 1, 3-6<br>2      |
| X   | J P, 10-1432, A (積水化学工業株式会社)<br>6. 1月. 1998 (06. 01. 98)<br>全文, (ファミリーなし)                                 | 1-4              |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。   |   |                  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |                  |
| 国際調査を完了した日<br>23. 06. 99  | 国際調査報告の発送日<br>06.07.99  |                  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号   | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>福井 悟<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3451   | 4 C 9841         |

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)